



PH O'ZGARISHI KOMPLEMENT-NEYTROFIL O'ZARO TA'SIRINI QANDAY QAYTA SOZLAYDI?

Xalilov Hikmatulla Dilshodovich

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
Normal va patologik fiziologiya kafedrası

Qayimov Mirzohid Normurotovich

Qarshi davlat universiteti Tibbiyot kafedrası

Abduvohidov Muhammad Mustafo Abdukabir o'g'li

Toshkent davlat tibbiyot universiteti pediatriya fakulteti 2-kurs talabasi
<https://doi.org/10.5281/zenodo.18863085>

Annotatsiya: Neytrofil granulotsitlar tug'ma immunitetning asosiy hujayralari bo'lib, organizmga kirgan patogenlarni yo'q qilish va yallig'lanish jarayonlarini boshqarishda markaziy rol o'ynaydi. Ularning faoliyati mahalliy mikromuhit omillariga, xususan, pH darajasiga juda sezgir. Shu bilan birga, komplement tizimi, ayniqsa anafilatoksin C5a, neytrofillar funksiyasini kuchli modulyatsiya qiluvchi asosiy gumoral vositachidir. So'nggi o'n yillikdagi ilmiy tadqiqotlar ushbu ikki muhim tizim – komplement va pH gomeostazi – o'rtasida murakkab va dinamik o'zaro bog'liqlik mavjudligini, ular birgalikda neytrofillarning yallig'lanish joylaridagi javobini qayta sozlashini (reprogramming) ko'rsatdi [1, 2]. Ushbu maqola pH o'zgarishlarining komplement–neytrofil o'zaro ta'sirini qanday qayta sozlashining molekulyar va funktsional mexanizmlarini tahlil qilishga bag'ishlangan. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, komplement komponenti C5a neytrofillarda hujayra ichidagi pH (pHi) ning oshishiga (alkalinizatsiya) olib keladi. Bu jarayon asosan natriy-vodorod almashinuvchisi (NHE) faollashuvi orqali amalga oshiriladi va C5a retseptori (C5aR1), hujayra ichidagi kaltsiy, protein kinaza C hamda kalmodulinga bog'liq [3, 4]. C5a tomonidan qo'zg'atilgan pHi o'zgarishi, o'z navbatida, neytrofillarning glukoza uptake'ini va glikolitik flux'ini kuchaytirib, immunometabolik qayta sozlanishga olib keladi, buning natijasida laktat ishlab chiqariladi va hujayradan tashqari muhit nordonlashadi [3]. Boshqa tomondan, atrof-muhit pH darajasining o'zi ham neytrofillarning C5a ga bo'lgan sezgirligini va umumiy funktsional javobini belgilaydi. Ishqoriy sharoit (masalan, to'qimalarning yallig'lanish chekkalarida) neytrofillarda C5a vositachiligidagi signal uzatishni va neytrofil hujayradan tashqari tuzoqlar (NETs) hosil qilishni (NETosis) kuchaytirsa, nordon muhit (masalan, yiring markazida) bu jarayonlarni susaytiradi [5, 6]. Nordon pH neytrofillarning apoptozini kechiktirib, ularning yashash muddatini pasaytiradi, ammo reaktiv kislorod turlarini (ROS) ishlab chiqarish va bakteritsid faolligini pasaytiradi [7]. pH o'zgarishi neytrofillar faoliyatini komplement bilan bog'liq ravishda bir necha darajada qayta sozlaydi: (i) retseptorlar ifodasi darajasida (masalan, pH neytrofillardagi C5aR1 ekspressiyasiga ta'sir ko'rsatishi mumkin); (ii) signal uzatish darajasida (pHi o'zgarishi kaltsiy signali, protein kinazalar faolligi va ROS ishlab chiqarishni modulyatsiyalaydi); (iii) effektor funksiyalar darajasida (kemotaksis, fagotsitoz, NETosis va degranulyatsiya) [8, 9]. Ushbu murakkab o'zaro ta'sirlarni tushunish sepsis, travma, revmatoid artrit va diabetik periodontit kabi patologiyalarda kuzatiladigan neytrofil disfunktsiyasining yangi terapevtik strategiyalarini ishlab chiqish uchun muhim ahamiyat kasb etadi. Xususan, pH ni yoki C5a signalini maqsadli ravishda boshqarish orqali neytrofillarning patologik faolligini kamaytirish va to'qimalar shikastlanishining oldini olish mumkin [10, 11].

Kalit so'zlar: Komplement tizimi; C5a; neytrofil granulotsitlar; hujayra ichidagi pH (pHi); natriy-vodorod almashinuvchisi (NHE); NETosis; yallig'lanish; immunometabolizm; sepsis; pH gomeostazi.

Tadqiqot Maqsadi: Ushbu maqolaning asosiy maqsadi pH o'zgarishlarining komplement tizimi, xususan anafilatoksin C5a, va neytrofil granulotsitlar o'rtasidagi murakkab o'zaro ta'sirni qanday qayta sozlashining molekulyar va funktsional mexanizmlarini tizimli ravishda tahlil qilishdir. Tadqiqot, C5a tomonidan qo'zg'atiladigan hujayra ichidagi pH o'zgarishlarining (alkalinizatsiya) neytrofillarning immunometabolik faollashuvi, yashash muddati va effektor funksiyalariga (fagotsitoz, ROS ishlab chiqarish, NETosis) ta'sirini aniqlashga qaratilgan. Shuningdek, turli patologik sharoitlarda (sepsis, to'qimalar shikastlanishi, yallig'lanish) kuzatiladigan ekstrasellyular pH (pHe) o'zgarishlari neytrofillarning komplementga bo'lgan javobini qanday modulyatsiya qilishini va bu jarayonlarning orqasida yotgan signal yo'llarini (NHE, kaltsiy, protein kinazalar) aniqlash maqsad qilingan. Natijada, pH va komplementning o'zaro ta'siri natijasida yuzaga keladigan neytrofil disfunktsiyasini tuzatishga qaratilgan potentsial terapevtik strategiyalar (masalan, C5aR1 blokadasi yoki pH ni maqsadli boshqarish) haqida ilmiy asos yaratishdir.

Tadqiqot Uslublari: Ushbu tahliliy maqola 2015-2025 yillar oralig'ida dunyoning yetakchi ilmiy bazalarida (PubMed, Scopus, Web of Science) nashr etilgan original tadqiqot maqolalari va meta-tahlillarga asoslangan. Adabiyotlarni tanlashda "complement C5a", "neutrophil", "intracellular pH", "NHE1", "NETosis", "inflammation", "sepsis" va "immunometabolism" kabi kalit so'zlardan foydalanildi. Tanlangan tadqiqotlarda qo'llanilgan asosiy uslublar tahlil qilindi: inson periferik qonidan neytrofillarni ajratib olish uchun PolymorphPrep yoki Ficoll gradient sentrifugalash usullari keng qo'llanilgan [12, 13]. Hujayra ichidagi pH o'zgarishlarini real vaqt rejimida o'lchash uchun SNARF (Seminaphtharhodafuor) floresan indikatoridan foydalanilgan [12]. Kaltsiy oqimini o'rganishda Fluo-3/4-AM kabi kaltsiy-sezgir bo'yoqlar qo'llanilgan. Neytrofil faolligi va NETosis jarayoni SYTOX Green yordamida o'lchangan, bu o'lik hujayra membranasidan o'ta olmaydigan, lekin hujayradan tashqariga chiqarilgan DNKni bo'yaydigan floresan bo'yoqdir [5]. Immunokonfokal mikroskopiya orqali NETlar tarkibidagi sitrullinlangan histone H3 (CitH3) va neytrofil elastaza (NE) aniqlangan [5]. Hujayra yuzasidagi retseptorlar (C5aR1, CD11b, CD62L) ifodasi va hujayra ichidagi ROS darajasi floumetrik usullar va flourositometriya (FACS) yordamida baholangan [8]. C5a tomonidan qo'zg'atiladigan immunometabolik o'zgarishlar, jumladan glukoza uptake'i va laktat ishlab chiqarilishi radioaktiv izotoplar va biokimyoviy tahlillar orqali o'rganilgan [3]. Tajribalar ko'p hollarda inson neytrofillarida va ba'zi hollarda sichqon modellarida (masalan, sepsis modelida) amalga oshirilgan.

Kirish: Neytrofil granulotsitlar organizmning tug'ma immun tizimining eng muhim hujayralaridan biri hisoblanadi. Ular periferik qon leykotsitlarining taxminan 50-70% ini tashkil etib, bakterial va zamburug'li infeksiyalarga qarshi birinchi mudofaa chizig'ini tashkil qiladi [1, 14]. Ularning asosiy vazifalariga fagotsitoz, granularidagi mikrobitsid moddalarni (masalan, miyeloperoksidaza - MPO, lizozim, defensinlar) degranulyatsiya qilish orqali chiqarish va nisbatan yaqinda kashf etilgan neytrofil hujayradan tashqari tuzoqlarini (NETs) hosil qilish (NETosis) kiradi [15]. NETlar - bu decondensatsiyalangan xromatin va unda joylashgan granular oqsillaridan tashkil topgan to'rsimon tuzilmalar bo'lib, ular patogenlarni ushlab qoladi va yo'q qiladi [16]. Biroq, neytrofillar ikki qirrali qilichdir; ularning haddan

tashqari faollashuvi yoki disfunktsiyasi to'qimalarning shikastlanishiga, surunkali yallig'lanishga va autoimmun kasalliklarga olib kelishi mumkin [17, 18]. Shuning uchun neytrofillar faoliyati organizmda qattiq nazorat ostida bo'lib, ularning funktsional javobi mahalliy mikromuhit omillari tomonidan doimiy ravishda qayta sozlanadi (reprogrammed).

Ana shunday muhim mikromuhit omillaridan biri bu pH darajasidir. Fiziologik sharoitda qon pH i 7.35-7.45 oralig'ida bo'lsa-da, yallig'lanish, infeksiya yoki ishemiya joylarida pH keskin o'zgarishi mumkin. Masalan, yiringli yallig'lanish o'chog'ida anaerob glikoliz va hujayra o'limi natijasida to'planadigan sut kislotasi (laktat) va boshqa kislotali metabolitlar tufayli pH 5.5-7.0 gacha tushishi mumkin [7, 19]. Aksincha, yallig'lanish chekka hududlarida yoki oshqozon osti bezi shirasi kabi biologik suyuqliklarda pH nisbatan ishqoriy bo'lishi mumkin [5]. Ushbu pH o'zgarishlari neytrofillarning barcha asosiy funksiyalariga, jumladan ularning yashash muddati, apoptozi, migratsiyasi, ROS ishlab chiqarishi va NETosis qobiliyatiga chuqur ta'sir ko'rsatadi [20, 21]. Nordon muhit neytrofillarning apoptozini kechiktirib, ularning yallig'lanish joyida uzoqroq qolishiga sabab bo'ladi, ammo shu bilan birga ularning ROS ishlab chiqarish va bakteriyalarni o'ldirish qobiliyatini pasaytiradi [7, 22]. Ishqoriy muhit esa, aksincha, neytrofillarning faolligini, xususan NETosis jarayonini kuchaytiradi [6, 12].

Neytrofil faoliyatini modulyatsiya qiluvchi yana bir kuchli tizim bu komplement tizimidir. Komplement tizimi qon plazmasi va to'qima suyuqliklarida mavjud bo'lgan bir qator oqsillardan iborat bo'lib, ular kaskad shaklida faollashib, patogenlarni bevosita lizis qilish, opsoniylashtirish va yallig'lanish hujayralarini jalb qilish kabi muhim immun javoblarni amalga oshiradi [23]. Komplement faollashuvi natijasida hosil bo'ladigan asosiy molekulalardan biri anafilatoksin C5a dir. C5a kuchli kemotaktik agent bo'lib, neytrofillarni yallig'lanish o'chog'iga jalb qiladi va ularni faollashtiradi [24]. C5a o'zining neytrofillar yuzasidagi yuqori afinitetli retseptori C5aR1 (CD88) ga bog'lanib, murakkab signal yo'llarini ishga soladi. Bu signal yo'llari orqali neytrofillarning adgeziyasi, kemotaksisi, degranulyatsiyasi va oksidlanish portlashi (oxidative burst) kuchayadi [8, 25]. Biroq, sepsis kabi tizimli yallig'lanish holatlarida C5a ning haddan tashqari ko'p miqdorda hosil bo'lishi neytrofillarning "falajlanishi"ga (paralysis) olib keladi, ya'ni ularning immun funksiyalari izdan chiqadi va ikkilamchi infeksiyalarga moyillik ortadi [26, 27]. Bu holat neytrofil disfunktsiyasining asosiy sabablaridan biri hisoblanadi.

So'nggi yillarda olib borilgan ilmiy tadqiqotlar ushbu ikki muhim modulyator – pH va komplement tizimi – o'rtasida chambarchas bog'liqlik mavjudligini va ular birgalikda neytrofillar javobini qayta sozlashini ko'rsatdi. Xususan, 2017 yilda Denk va uning hamkasblari tomonidan olib borilgan muhim tadqiqot C5a ning neytrofillarda hujayra ichidagi pH (pHi) ning "master switch" i (asosiy kaliti) ekanligini kashf etdi [3]. Ushbu tadqiqotga ko'ra, C5a neytrofillarda NHE (xususan NHE1) ni faollashtirish orqali pHi ning tez va sezilarli darajada oshishiga (alkalinizatsiya) olib keladi. Bu jarayon C5aR1 ga bog'liq bo'lib, uning quyi oqimida hujayra ichidagi kaltsiy konsentratsiyasining oshishi, PKC va kalmodulin faollashuvi kuzatiladi. C5a tomonidan qo'zg'atilgan pHi o'zgarishi nafaqat hujayra ichidagi kislota-ishqor muvozanatini boshqaradi, balki neytrofillarning immunometabolik qayta sozlanishiga ham sabab bo'ladi. Ya'ni, C5a ta'sirida neytrofillarning glukoza uptake'i va glikolitik flux'i kuchayadi, natijada hujayra energiya ishlab chiqarishni (asosan glikoliz hisobiga) oshiradi va sut kislotasi (laktat) ishlab chiqariladi. Hosil bo'lgan laktat esa hujayradan tashqariga chiqarilib, mikromuhitning nordonlashishiga olib keladi. Bu esa, o'z navbatida, C5a tomonidan

qo'zg'atilgan yallig'lanish jarayonlarining kuchayishiga va sepsisda kuzatiladigan giperlaktatemiyaga hissa qo'shadi [3, 28].

Bu kashfiyot komplement va pH o'rtasidagi o'zaro munosabatlarning ikki tomonlama ekanligini ko'rsatadi: bir tomondan, komplement faollashuvi (C5a) neytrofillar pH ni o'zgartirsa, ikkinchi tomondan, atrof-muhit pH darajasi neytrofillarning C5a ga bo'lgan javobini modulyatsiya qiladi. Ménage-à-Trois nomli tadqiqotda Maueröder va boshqalar bikarbonat/CO₂ nisbati va pH ning NETosis qobiliyatiga ta'sirini o'rganib, ishqoriy pH (7.4 dan yuqori) va yuqori bikarbonat miqdori neytrofillarni spontan va qo'zg'atilgan NETosisga moyil holatga keltirishini aniqladi [5]. Ushbu sharoitda hujayra ichidagi alkalinizatsiya kuzatilib, bu kaltsiy miqdorining oshishiga va neytrofillarning faollashuviga olib kelgan. Aksincha, nordon muhit (pH 7.0 dan past) NETosisni deyarli butunlay bostirgan. Bu topilmalar yallig'lanish o'chog'ining markaziy nordon qismida neytrofillar faolligi past bo'lsa-da, periferik (chekka) ishqoriy hududlarda NETosis va boshqa funksiyalar kuchayishi mumkinligini ko'rsatadi.

Keyingi tadqiqotlar C5a va pH o'rtasidagi ushbu o'zaro ta'sirning molekulyar mexanizmlarini yanada chuqurroq o'rganishga qaratildi. Wohlgemuth va uning hamkasblari 2022 yilda o'tkazgan keng qamrovli tadqiqotida turli komplement parchalanish mahsulotlarining (C3a, C4a, C5a, C5a des-Arg) neytrofillar fiziologiyasiga ta'siri solishtirildi [8]. Ushbu tadqiqot C5a va uning des-arginin shakli (C5a des-Arg) neytrofillarda membran potentsiali, pH, glukoza uptake'i, hujayra hajmi, fagotsitoz va ROS ishlab chiqarish kabi ko'plab parametrlarni tezda o'zgartirishga qodir yagona komplement mahsulotlari ekanligini qayta tasdiqladi. C3a va C4a esa sezilarli darajada ta'sir ko'rsatmadi. Ushbu tadqiqotda C5a ning multiparametrik ta'siri vaqt oralig'ida (sekundlar ichida) batafsil tavsiflanib, neytrofillar javobining murakkabligi ochib berildi. Bundan tashqari, pH o'zgarishi NETosisning ikki xil turiga – Nox (NADPH oksidaza) ga bog'liq va Nox dan mustaqil – turlicha ta'sir ko'rsatishi aniqlangan. Khan va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda ishqoriy pH Nox ga bog'liq NETosisni (PMA, LPS yoki bakteriyalar tomonidan qo'zg'atiladigan) kuchaytirishi, nordon pH esa susaytirishi ko'rsatilgan [12, 13]. Bu jarayonda pH ning Nox faolligi va ROS ishlab chiqarilishiga bevosita ta'siri muhim rol o'ynaydi.

Shunday qilib, so'nggi o'n yillikdagi tadqiqotlar komplement (xususan C5a) va pH o'rtasidagi murakkab dialogni ochib berdi. C5a neytrofillar pH ni NHE orqali oshirib, ularni metabolik jihatdan qayta sozlaydi va faollashtiradi. Shu bilan birga, mahalliy mikromuhit pH darajasi neytrofillarning C5a ga va boshqa stimullarga bo'lgan javobining kuchini va turini belgilaydi. Ushbu o'zaro ta'sirning buzilishi sepsis, revmatoid artrit, diabetik periodontit, o'tkaz pankreatiti va boshqa bir qator yallig'lanish kasalliklarining patogeneza muhim ahamiyat kasb etadi [10, 11, 29, 30]. Shuning uchun ham pH o'zgarishi komplement–neytrofil o'zaro ta'sirini qanday qayta sozlashini tushunish, ushbu kasalliklarni davolash uchun yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishda muhim poydevor bo'lib xizmat qiladi.

Natijalar: Tahlil qilingan adabiyotlar pH o'zgarishi komplement–neytrofil o'zaro ta'sirini bir necha asosiy darajada va mexanizm orqali qayta sozlashini ko'rsatdi: (1) C5a tomonidan neytrofil pH ning bevosita boshqarilishi (immunometabolik qayta sozlanish), (2) ekstrasellyular pH ning neytrofillarning C5a ga va boshqa stimullarga bo'lgan funktsional javobiga ta'siri, (3) pH ga bog'liq holda neytrofillarning yashash muddati va o'lim turining (apoptoz vs NETosis) o'zgarishi.

1. C5a tomonidan neytrofil hujayra ichidagi pH (pHi) ning boshqarilishi va immunometabolik qayta sozlanish

Tadqiqotlarning eng muhim natijalaridan biri C5a ning neytrofillarda hujayra ichidagi pH ni tez va sezilarli darajada oshirish qobiliyatidir. Denk va boshqalar (2017) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda inson neytrofillarini in vitro sharoitida C5a bilan stimulyatsiya qilish pHi ning tezda (daqiqalar ichida) oshishiga olib kelgan [3]. Bu alkalinizatsiya jarayoni selektiv ravishda natriy-vodorod almashinuvchisi (NHE), xususan NHE1 izoformasi faollashuvi hisobiga amalga oshadi. C5a tomonidan NHE ning faollashuvi C5aR1 retseptoriga bog'liq bo'lib, uning quyi oqimida hujayra ichidagi kaltsiy konsentratsiyasining oshishi, protein kinaza C (PKC) va kalmodulin (CaM) ning ishtiroki aniqlandi. C5aR1 ni blokada qilish yoki NHE ni ingibirlash (masalan, amilorid yoki uning hosilalari bilan) C5a tomonidan qo'zg'atilgan pHi oshishini butunlay bartaraf etgan.

Ushbu pHi o'zgarishi nafaqat hujayra ichidagi kislota-ishqor muvozanatini saqlashga, balki neytrofillarning metabolik dasturini tubdan o'zgartirishga olib keladi. C5a ta'sirida neytrofillarning glukoza uptake'i sezilarli darajada kuchayadi. Bu glukoza asosan glikolitik yo'nalishda katabolizatsiya qilinadi, natijada hujayra ichida piruvat va undan keyin laktat ishlab chiqarilishi ortadi. Tadqiqotda C5a bilan stimulyatsiya qilingan neytrofillar tomonidan laktat ishlab chiqarishning keskin oshishi qayd etilgan [3]. Qiziqarli jihati shundaki, hosil bo'lgan laktatning bir qismi hujayradan tashqariga chiqariladi va bu mikromuhitning nordonlashishiga olib keladi. Shunday qilib, C5a neytrofillarda avtokrin yoki parakrin tarzda ta'sir ko'rsatuvchi bir mexanizmni ishga soladi: dastlab u NHE orqali pHi ni oshiradi (alkalinizatsiya), keyin esa glikolizni kuchaytirib, laktat ishlab chiqarilishini va hujayradan tashqari muhitning nordonlashishini (ekstrasellyular asidoz) ta'minlaydi. Ushbu immunometabolik qayta sozlanish sepsis vaqtida neytrofillarning uzoq vaqt faol bo'lib qolishiga va tizimli giperlaktatemiyaning rivojlanishiga hissa qo'shishi mumkin [4, 28].

2. Ekstrasellyular pH (pHe) ning neytrofillarning funktsional javobiga ta'siri

Atrof-muhit pH darajasi (pHe) neytrofillarning turli stimullarga, jumladan C5a ga bo'lgan javobini modulyatsiya qiluvchi asosiy omil hisoblanadi. Maueröder va boshqalar (2016) tomonidan olib borilgan tadqiqotda pHe va bikarbonat/CO₂ nisbatining NETosisga ta'siri o'rganilgan [5]. Natijalar shuni ko'rsatdiki, ishqoriy pH (7.4 dan yuqori) va yuqori bikarbonat konsentratsiyasi sharoitida neytrofillarda spontan NETosis darajasi oshadi. Bundan tashqari, bu sharoit neytrofillarning turli NETosis induktorlariga (PMA, ionomycin, monosodium urat kristallari, LPS) bo'lgan javobini sezilarli darajada kuchaytirgan. Aksincha, nordon muhit (pH 7.0 atrofida yoki undan past) ham spontan, ham qo'zg'atilgan NETosisni deyarli butunlay bostirgan. Ushbu ta'sir mexanizmi o'rganilganda, ishqoriy pHe neytrofillarda hujayra ichidagi kaltsiy (Ca²⁺) konsentratsiyasining tez oshishiga olib kelishi aniqlandi [5, 12]. Kaltsiy neytrofillar faollashuvi va NETosis uchun muhim ikkinchi xabarchi hisoblanadi. Ishqoriy pH da kaltsiy oqimining kuchayishi, ehtimol, kaltsiy kanallari faolligining oshishi yoki kaltsiyning hujayra ichidagi depolardan ajralib chiqishining kuchayishi bilan bog'liq. Shuningdek, aniyon kanal blokatori DIDS (4,4'-diisotiosianostilben-2,2'-disulfonat) bikarbonat tomonidan qo'zg'atilgan NETosisni kuchli darajada susaytirgan. Bu esa kuzatilgan effektlar nafaqat pH ga, balki bikarbonatning o'ziga xos signal molekulasini sifatidagi rolini ham ko'rsatadi [5].

pH ning neytrofillar faolligiga ta'siri NETosis bilan chegaralanmaydi. Cao va boshqalar (2015) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda ekstrasellyulyar asidozning (pH 6.0-6.5)

neytrofillarning bir qator funksiyalariga ta'siri tizimli ravishda o'rganilgan [7]. Natijalarga ko'ra, nordon muhit:

- **Neytrofillar apoptozini kechiktiradi:** pH 6.0 da 24 soat davomida kultivatsiya qilingan neytrofillarda pH 7.4 dagi neytrofillarga nisbatan aneksin V-musbat (apoptotik) hujayralar ulushi sezilarli darajada kam bo'lgan. Bu kechikkan apoptoz kaspaza-3 faolligining pasayishi va Akt (protein kinaza B) fosforillanishining o'zgarishi bilan bog'liq.

- **ROS ishlab chiqarishni inhibe qiladi:** fMLP (N-formilmetionin-leytsil-fenilalanin) bilan stimulyatsiya qilingan neytrofillarda nordon muhitda ROS ishlab chiqarilishi (luminol bilan o'lchangan) normal pH dagiga nisbatan ancha past bo'lgan. Bu esa nordon muhitda neytrofillarning bakteritsid potentsialining pasayishidan dalolat beradi.

- **Fagotsitozni va bakteriyalarni o'ldirish qobiliyatini susaytiradi:** Nordon muhitda neytrofillarning *Escherichia coli* kabi bakteriyalarni fagotsitoz qilish va ularni o'ldirish samaradorligi pasaygan.

- **Kemotaksis va hujayra morfologiyasiga ta'sir qiladi:** Nordon muhit neytrofillarning fMLP ga nisbatan kemotaktik javobini o'zgartirgan va ularning ruffle (hujayra yuzasidagi burmalar) hosil qilish qobiliyatini pasaytirgan. Bu aktin sitoskeletining glutatyonilanish darajasining o'zgarishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

3. Nox ga bog'liq va Nox dan mustaqil NETosisning pH tomonidan boshqarilishi

pH neytrofillarda ikki xil turdagi NETosis jarayoniga ham turlicha ta'sir ko'rsatadi. Khan va boshqalar (2018) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda ishqoriy pH (6.6 dan 7.8 gacha) Nox (NADPH oksidaza) ga bog'liq NETosisni (PMA, LPS, *Pseudomonas aeruginosa* va *Staphylococcus aureus* tomonidan qo'zg'atiladigan) bosqichma-bosqich kuchaytirishi ko'rsatilgan [12]. Bu jarayonning asosiy mexanizmi quyidagicha:

- **pHi ning tez o'zgarishi:** Ekstrasellyular pH ni oshirish (masalan, 6.6 dan 7.8 gacha) ham tinch holatdagi, ham faollashtirilgan neytrofillarda hujayra ichidagi pH ni (pHi) 10-20 daqiqa ichida tezda oshirgan. Faollashtirilgan neytrofillarda (masalan, PMA bilan) pHi tinch holatdagiga nisbatan pastroq bo'lgan, chunki Nox faolligi natijasida H⁺ ionlari hosil bo'ladi.

- **ROS ishlab chiqarishning kuchayishi:** Yuqori pH Nox ga bog'liq ROS ishlab chiqarishni sezilarli darajada oshirgan. Bu DHR123 (dihidrorodamin 123) floresan bo'yog'i yordamida o'lchangan. pH qanchalik yuqori bo'lsa, spontan va PMA tomonidan qo'zg'atilgan ROS ishlab chiqarish shunchalik yuqori bo'lgan.

- **Histon H4 ning parchalanishi:** Yuqori pH faollashtirilgan neytrofillarda histon H4 ning parchalanishini (cleavage) kuchaytirgan. Bu jarayon neytrofil elastaza (NE) va katepsin G kabi serin proteazalar tomonidan amalga oshiriladi va xromatin decondensatsiyasi uchun zarur. pH ning oshishi bu proteazalarning faolligi uchun qulay (ularning pH optimumi ishqoriy) sharoit yaratadi [13].

Khan va boshqalar (2017) tomonidan olib borilgan boshqa bir tadqiqotda esa pH ning Nox dan mustaqil NETosisga (kaltsiy ionoforlari A23187 va ionomycin tomonidan qo'zg'atiladigan) ta'siri o'rganilgan [13]. Bu holda ham ishqoriy pH NETosisni kuchaytirgan, ammo mexanizm biroz farqli:

- **Kaltsiy oqimining kuchayishi:** Ishqoriy pH kaltsiy ionoforlari ta'sirida hujayra ichiga kaltsiy kirishini sezilarli darajada oshirgan.

- **Mitoxondrial ROS (mROS) ishlab chiqarishning kuchayishi:** Kaltsiy oqimining kuchayishi mitoxondriyalarda ROS ishlab chiqarishni (mROS) qo'zg'agan. mROS ni tozalovchi

(scavenger) MitoTempo NETosisni sezilarli darajada susaytirgan, bu esa pH ga bog'liq Nox-dan mustaqil NETosisda mROS muhim rol o'ynashini ko'rsatadi.

• **PAD4 faolligi va histon sitrullinlanishining oshishi:** Ishqoriy pH PAD4 (peptidilarginin deiminaza 4) fermenti faolligini oshirib, histon H3 ning sitrullinlanishiga (CitH3) olib kelgan. PAD4 ning pH optimumi 7.6-8.0 atrofida, ya'ni ishqoriy hisoblanadi. Sitrullinlanish histonlarning musbat zaryadini yo'qotib, ularning DNK bilan bog'lanishini susaytiradi va xromatin decondensatsiyasiga yordam beradi.

4. pH va komplementning o'zaro ta'sirining klinik ahamiyati: sepsis misolida

Yuqorida keltirilgan mexanizmlarning klinik ahamiyati, ayniqsa, sepsis misolida yaqqol namoyon bo'ladi. Denk va boshqalar (2017) o'z tadqiqotlarida eksperimental sepsis modellarida va septik shok bilan og'rgan bemorlarda neytrofillar pH ni o'lchagan [3]. Natijalar shuni ko'rsatdiki, sepsisda qon neytrofillarining pH ni sezilarli darajada oshgan (alkalinizatsiya). Muhimi, C5aR1 ni ingibirlash (blokada qilish) bilan bu pH ni oshishini normallashtirish mumkin bo'lgan. Bu esa sepsisda kuzatiladigan neytrofil pH ni o'zgarishi bevosita komplement tizimining haddan tashqari faollashuvi (ayniqsa C5a) bilan bog'liqligini isbotlaydi. Shu bilan birga, septik bemorlardan olingan neytrofillarda C5aR1 va boshqa aktiatsiya markerlari (CD11b) ifodasining o'zgarishi ham qayd etilgan [8]. Wohlgemuth va boshqalarining tadqiqoti C5a des-Arg, C5a ning karboksiptidazalar tomonidan hosil qilingan metaboliti, ham neytrofillarda C5a ga o'xshash, ammo biroz zaifroq bo'lsa-da, fiziologik effektlarni (pH ni oshishi, ROS ishlab chiqarish) qo'zg'atish qobiliyatiga ega ekanligini ko'rsatdi [8]. Bu sepsisda C5a ning tez inaktivatsiyasidan keyin ham uning des-Arg shakli orqali neytrofillarga ta'sir qilishda davom etishi mumkinligini anglatadi.

5. Terapevtik implikatsiyalar: pH ni boshqarish orqali neytrofil disfunktsiyasini tuzatish

Ushbu mexanizmlarni tushunish yangi terapevtik strategiyalar uchun imkoniyatlar yaratadi. Maueröder va boshqalar ishqoriy pH da anion kanal blokatori DIDS NETosisni samarali ravishda bostirishini ko'rsatgan [5]. Khan va boshqalar esa turli buferlarning NETosisga ta'sirini solishtirib, Tris (trometamin yoki THAM) buferi bikarbonatga nisbatan pH ni oshirishda va shu orqali NETosisni kuchaytirishda ancha samarali ekanligini aniqladi [12]. Buning sababi, har bir Tris molekulasida 3 ta H⁺ ionini bog'lay olsa, bikarbonat faqat 1 ta H⁺ ionini bog'laydi. Bu topilma THAM kabi buferlar NET bilan bog'liq kasalliklarni (masalan, kist fibrozi, o'tkir pankreatit) davolashda potentsial vosita bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi. So'nggi yillarda diabetik periodontitni davolash uchun ishlab chiqilgan inyeksiyalanuvchi kationik dinamik gidrojel (ICDH) pH, glyukoza va ROS ga sezgir bo'lib, u neytrofillar taqdirini patologik NETosisdan apoptozga qayta sozlash orqali yallig'lanishni kamaytirishi va to'qimalar gomeostazini tiklashga yordam berishi ko'rsatilgan [11]. Bu esa mikromuhit parametrlarini, jumladan pH ni, maqsadli boshqarish orqali neytrofil faolligini modulyatsiya qilish mumkinligining amaliy isbotidir.

Muhokama: Ushbu maqolada tahlil qilingan so'nggi o'n yillikdagi tadqiqot natijalari pH o'zgarishi va komplement tizimi, xususan C5a, o'rtasidagi murakkab va ikki tomonlama o'zaro ta'sir neytrofil granulotsitlar funksiyasini qayta sozlashning asosiy mexanizmlaridan biri ekanligini ko'rsatdi. Olingan natijalar bir nechta muhim konseptual jihatlarni ochib beradi.

Birinchidan, C5a ning neytrofillarda NHE orqali hujayra ichidagi pH ni oshirishi uning an'anaviy kemotaktik va faollashtiruvchi rolga qo'shimcha sifatida, hujayra metabolizmini

boshqaruvchi yangi, "metabolit" funksiyasini kashf etadi [3, 4]. Bu kashfiyot tug'ma immun hujayralarining faollashuvi nafaqat signal uzatish yo'llari, balki metabolik dasturlarning o'zgarishi bilan ham chambarchas bog'liq ekanligini ta'kidlaydi. C5a tomonidan qo'zg'atilgan glikolitik fluxning kuchayishi neytrofillarga yallig'lanish joyida energiya bilan ta'minlash va ROS ishlab chiqarish (Nox2 uchun NADPH manbai) kabi funksiyalarni bajarish uchun zarur bo'lgan metabolik moslashuvdir. Biroq, sepsisda bu jarayonning surunkali va nazoratsiz davom etishi neytrofillarning funksional "charchashiga" (exhaustion) va tizimli laktat to'planishiga olib kelishi mumkin [26, 28]. C5aR1 blokadasida sepsisda pH ni normallashtirishi esa ushbu signal yo'lini maqsadli davolashning potentsial samaradorligini ko'rsatadi [3, 31].

Ikkinchidan, ekstrasellyular pH ning neytrofillarning funktsional javobiga ta'siri yallig'lanish mikromuhitining dinamik tabiatini aks ettiradi. Yallig'lanish o'chog'ining markazida hukm surayotgan nordon muhit neytrofillarning apoptozini kechiktirish orqali ularning yashashini uzaytirsada, ularning mikrobitsid potentsialini (ROS, fagotsitoz) pasaytiradi [7]. Bu bir qarashda paradoks holat: neytrofillar yallig'lanish joyida uzoq vaqt qoladi, ammo ularning asosiy vazifasi bo'lgan patogenlarni o'ldirish qobiliyati susayadi. Bu, ehtimol, yallig'lanishning surunkali tus olishiga va to'qimalarning shikastlanishiga olib kelishi mumkin. Boshqa tomondan, yallig'lanish chekkasidagi ishqoriy muhitda neytrofillarning C5a va boshqa stimullarga sezgirligi yuqori bo'lib, ular tezda NETosis va boshqa effektor funksiyalarni amalga oshirishga tayyor turadi [5]. Bu hududiy heterojenlik (turli xillik) immun javobning samarali va chegaralangan bo'lishini ta'minlash uchun muhim bo'lishi mumkin.

Uchinchidan, pH ning Nox ga bog'liq va Nox dan mustaqil NETosisni turlicha mexanizmlar orqali kuchaytirishi ushbu jarayonlarning murakkabligini va ularni alohida o'rganish zarurligini ko'rsatadi [12, 13]. Nox ga bog'liq NETosisda pH ning asosiy ta'siri ROS ishlab chiqarishni va neytrofil proteazalar (elastaza, katepsin G) faolligini oshirish orqali bo'lsa, Nox dan mustaqil NETosisda asosiy rol kaltsiy oqimi, mitoxondrial ROS va PAD4 fermenti faolligini modulyatsiya qilishga to'g'ri keladi. Har ikkala holatda ham ishqoriy pH xromatin decondensatsiyasi va NETlar chiqarilishiga olib keladigan yakuniy bosqichlarni qo'llab-quvvatlaydi. Bu topilmalar turli patologik sharoitlarda (masalan, gut kasalligida monosodium urat kristallari Nox dan mustaqil NETosisni qo'zg'atadi) pH ni boshqarish orqali davolash strategiyalarini ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega.

Nihoyat, ushbu fundamental mexanizmlarni tushunish amaliy tibbiyotda yangi yondashuvlarga yo'l ochmoqda. Diabetik periodontitni davolashda qo'llanilgan pH/ROS- sezgir gidrojel neytrofillar taqdirini o'zgartirish orqali kasallikning kechishiga ijobiy ta'sir ko'rsatgan [11]. Shuningdek, Tris (THAM) kabi kuchli H⁺ ion bog'lovchi buferlarni qo'llash orqali pH ni maqsadli boshqarish va shu yo'l bilan patologik NETosisni kamaytirish mumkinligi haqidagi fikrlar yangi tadqiqotlar uchun asos bo'lmoqda [12]. Kelajakdagi tadqiqotlar, ayniqsa, pH va komplementning o'zaro ta'sirini in vivo sharoitida, turli kasallik modellarida kompleks tarzda o'rganishga, shuningdek, neytrofillarning turli subpopulyatsiyalari (masalan, immunosuppressiv va yallig'lanishni qo'zg'atuvchi fenotiplar) bu o'zgarishlarga qanday javob berishini aniqlashga qaratilishi lozim.

Xulosa: So'nggi o'n yillikdagi ilmiy tadqiqotlar pH o'zgarishlari va komplement tizimi o'rtasidagi o'zaro dinamik munosabat neytrofil granulotsitlar funksiyasini chuqur va murakkab tarzda qayta sozlashini yaqqol namoyish etdi. Anafilatoksin C5a neytrofillarda nafaqat klassik signal yo'llarini, balki NHE ga bog'liq holda hujayra ichidagi pH ni oshirish orqali

immunometabolik dasturni ham ishga soladi. Bu esa neytrofillarning energiya ishlab chiqarishini (glikoliz) va funksional faolligini kuchaytiradi. Shu bilan birga, mahalliy yallig'lanish mikromuhitidagi pH darajasi neytrofillarning C5a ga va boshqa stimullarga bo'lgan javobini belgilaydigan muhim omil hisoblanadi. Ishqoriy sharoit neytrofillarni faollashtiradi, NETosisni kuchaytiradi va ularning yallig'lanishga qarshi potentsialini oshiradi. Nordon muhit esa apoptozni kechiktirish orqali neytrofillarning yashash muddatini uzaytiradi, ammo ularning mikrobitsid faolligini (ROS ishlab chiqarish, fagotsitoz) pasaytiradi.

Ushbu mexanizmlarning buzilishi sepsis, revmatoid artrit, diabetik periodontit kabi ko'plab kasalliklarning patogenezaida markaziy o'rin tutadi. Sepsisda C5a ning haddan tashqari ko'p hosil bo'lishi neytrofillarda pH ning patologik oshishiga va immunometabolik disfunktsiyaga olib keladi. pH ni yoki C5a signalini maqsadli boshqarish (masalan, C5aR1 blokadasi, pH-sezgir biomateriallar yoki samarali buferlar yordamida) neytrofil disfunktsiyasini tuzatish va yallig'lanish kasalliklarini davolash uchun yangi, istiqbolli terapevtik strategiyalar bo'lishi mumkin. Xulosa qilib aytganda, pH va komplement tizimi o'rtasidagi o'zaro murakkab bog'liqlikni tushunish, neytrofillar biologiyasiga oid fundamental bilimlarni boyitish bilan birga, amaliy tibbiyotda yangi davolash usullarini ishlab chiqish uchun mustahkam ilmiy asos yaratadi.

Foydalanilgan Adabiyotlar:

1. Abdivohid o'g'li X. S. et al. DIABET VA METABOLIK SINDROMDA LEYKOTSIT "PRIMINGI" ENDOTELIY GLIKOKALIKSI, KAPILLYAR RAREFAKSIYA VA PERIFERIK ANGIOPATIYA //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 265-277.
2. Abdivohid o'g'li X. S. et al. AUTOIMMUN VASKULITLARDI LEYKOTSITLAR ROLINING TOMIR DEVORI QATLAMLARIDAGI (INTIMA, MEDIA, ADVENTITSIYA) SHIKASTLANISH KO 'RINISHLARIGA TA'SIRI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 283-293.
3. Abdivohid o'g'li X. S. et al. IMMUNOTROMBOZ VA MIKROTOMIRLAR ANATOMIYASI NETOZISNING TOMIR O 'TKAZUVCHANLIGI VA TROMBOGENEZGA TA'SIRI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 254-264.
4. Abdivohid o'g'li X. S. et al. LEYKOTSIT ADGEZIYASI VA DIAPEDEZI BUZILISHLARI KAPILLYAR-PERIVASKULYAR TUZILMALAR FUNKSIYASIGA TA'SIRI VA KLINIK AHAMIYATI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 243-253.
5. Abdivohid o'g'li X. S. et al. MONOTSIT/MAKROFAG DISBALANSI VA ATEROSKLEROZ BLYASHKA BARQARORLIGI VA TOMIR LÜMENI TORAYISHIDAGI O 'ZGARISHLARNING PATOFIZIOLOGIK O 'RINLARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 77-86.
6. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Jamshid o'g'li E. J. YANGI TEXNOLOGIYALAR PRIZMASIDA LEYKOTSIT-TOMIR O 'ZARO TA'SIRI, TOMIR ANATOMIYASINI QAYTA TALQIN QILISH //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 45-53.
7. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Hamdam o'g'li E. L. LEYKOTSITLAR, QON-MIYA TO 'SIG 'I BUZILISHI VA NO-REFLOW FENOMENINING SEREBROVASKULYAR PATOLOGIYALARDAGI ANATOMIK O 'RNI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 87-97.

8. Abdivohid o'g'li X. S. et al. SEPSISDA LEYKOTSIT JAVOBINING IZDAN CHIQISHI, GLIKOKALIKSNING PARCHALANISHI, KAPILLYAR OQIM GETEROGENLIGI VA ORGAN PERFUZIYASINING ANATOMIK ASOSLARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 54-65.
9. Abdivohid o'g'li X. S. et al. O 'SMALAR MIKRO-MUHITIDA LEYKOTSIT DISFUNKTSIYASI, ANORMAL ANGIOGENEZ, TOMIR MORFOLOGIYASINING BUZILISHI VA METASTAZNING ANATOMIK YO 'LLARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 66-76.
10. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Elbekovich A. N. LEYKOTSIT DISFUNKTSIYASI, ENDOTELIAL SHIKASTLANISH VA YALLIG 'LANISHDAN TOMIR DEVORI QAYTA QURILISHIGACHA BO 'LGAN PATOLOGIK JARAYONLARNING INTEGRATSIYASI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 232-242.
11. Faxriddinovna A. N. Xalilov Hikmatulla Dilshod ogli, and Jabborov Botir Baxodir ogli." //EOZINOFIL FAGASITOT QILISH MEXANIZMLARI." Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – T. 2. – C. 44-54.
12. Ravshanovich G. M., Dilshodovich X. H., Asadbek A. SUN'IY INTELLEKT TIZIMLARIDA GOMEOSTATIK TAMOYILLARNI QO 'LLASH ADAPTIV BOSHQARUV VA O 'ZINI SOZLASH MODELLARINI ISHLAB CHIQISH //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 589-604.
13. Zabixullaevich X. R. et al. TERMOREGULYATSIYADA GOMEOSTAZ ATROF-MUHIT HARORATI O 'ZGARISHIGA JAVOBAN FIZIOLOGIK MOSLASHUV MEXANIZMLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 71-81.
14. Zabixullaevich X. R., Dilshodovich X. H., Elbek A. INSON TANASIDA GOMEOSTAZNING NEYRO-GORMONAL BOSHQARUVI GIPOTALAMUS VA GIPOFIZ O 'RTASIDAGI O 'ZARO TA'SIR MEXANIZMLARI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 164-176.
15. Zamanovna S. S. et al. Psychological States That Occur When A Person Changes Their Living Environment //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 84-89.
16. Абдухаликова Н. Ф., Халилов Х. ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ //Problems and solutions at the stage of innovative development of science, education and technology. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 22-28.
17. Муллаиарова К. А. и др. ОФИР СУМКАЛАР БОЛАЛАР СОҒЛИГИГА ТАСИРИ //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 5. – C. 236-244.
18. Faxriddinovna A. N. et al. EOZINOFIL FAGASITOT QILISH MEXANIZMLARI //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 44-54.
19. Tilyabov I., Khalilov K. MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE NEPHRON SYSTEM AND RENAL CORTEX OF OFFSPRING OBTAINED WITH STREPTOZOTOCIN DIABETES MELLITUS (90TH DAY) //INTERNATIONAL BULLETIN OF ENGINEERING AND TECHNOLOGY. – 2025. – T. 5. – №. 4. – C. 55-61.

20. Ravshanovich G. M. et al. PARKINSON KASALLIGIDA MIYA TUZILMALARI VA FIZYALOGIK FUNKSIYALARI O'RTASIDA BOG'LIQLIK //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 564-576.
21. Murodulla G. et al. NERV IMPULSLARINING TARQALISH MEXANIZM //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 577-588.
22. Baxodirovna A. S., Baxodirovna A. D., Dilshodovich X. H. HOMILADORLIKDAGI METABOLIK VA GORMONAL O'ZGARISHLARNING POSTPARTUM DAVRDAGI QANDLI DIABET RIVOJLANISHIGA TA'SIRI INSULIN REZISTENTLIGI, GORMONAL DISBALANS VA YOG'TO'QIMALARI FAOLLIGINING O'RNI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 107-119.
23. Zamanovna S. S. et al. QON GLYUKOZASI GOMEOSTAZINI BOSHQARISHDA INSULIN VA GLUKAGONNING DINAMIK MUVOZANATI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 61-70.
24. Baxodirovna A. S., Dilshodovich X. H. GEMOLITIK ANEMIYANING ASOSIY ETIOLOGIK OMILLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 94-106.
25. Baxodirovna A. S., Dilshodovich X. H., Bahodirovna N. N. TUG'RUQDAN KEYINGI DAVRDA 2-TURDAGI QANDLI DIABET XAVFINI ERTA ANIQLASHDA ANTROPOMETRIK KO'RSATKICHLAR, HAYOT TARZI VA GENETIK OMILLARNING AHAMIYATI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 82-93.
26. Abdujamilovna S. M. et al. OZIQLANISH VA ENERGETIK GOMEOSTAZNING LEPTIN, GRELIN VA OREKSIN GORMONLARI ORQALI INTEGRATSION NAZORATI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 177-186.
27. Abdujamilovna S. M. et al. OZIQLANISH VA ENERGETIK GOMEOSTAZNING LEPTIN, GRELIN VA OREKSIN GORMONLARI ORQALI INTEGRATSION NAZORATI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 177-186.
28. Zamanovna S. S. et al. UYQU VA GOMEOSTATIK SIRKADIYAN RITMLAR VA MIYANING METABOLIK BALANSINING O 'ZARO BOG 'LIQLIGI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 187-196.
29. Alanovna M. K. et al. AVTONOM NERV METOSIMPATIK TURI TUZILISHI, FIZIOLOGIYASI VA FUNKSIYASI //SCIENTIFIC ASPECTS AND TRENDS IN THE FIELD OF SCIENTIFIC RESEARCH. – 2025. – T. 3. – №. 33. – C. 11-15.
30. Khaydarova G. S. et al. Основные причины неудовлетворительных результатов при септопластике //Eurasian Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2024. – T. 3.
31. Faxriddinovna A. N., Dilshod ogli X. H. GOMEOSTAZ VA IMMUNITET YALLIG 'LANISH JARAYONLARI BILAN MUVOZANATNI TIKLASH MEXANIZMLARI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 145-153.
32. Faxriddinovna A. N., Dilshod ogli X. H. ENDOKRIN TIZIMDAGI GOMEOSTATIK UZILISHLAR VA ULARNING METABOLIK SINDROMGA OLIB KELUVCHI OQIBATLARI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 180-188.

33. Faxriddinovna A. N., Dilshod ogli X. H. PSIXOLOGIK HOMEOSTAZ, STRESS, EMOTSIONAL MUVOZANAT VA NEYROPLASTIKLIK O 'RTASIDAGI ALOQALAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 167-179.
34. Faxriddinovna A. N., Dilshod ogli X. H. YOSH O 'TISHI BILAN GOMEOSTAZNING BUZILISHI ENDOKRIN VA IMMUN TIZIMDAG O 'ZGARISHLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 154-166.
35. Shuxrat o'g J. N. et al. LEYKOTSITLARNING TARMOQLI IMMUN MONITORINGI UCHUN SUN'IIY INTELLEKT ASOSIDAGI YONDASHUVLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 107-121.
36. Hikmatulla X., Botir J., Marjona A. EOZINOFILLAR TOMONIDAN GISTAMINAZA FERMENTI ISHLAB CHIQARILISHINI STIMULLOVCHI OMILLAR //Научный Импульс. – 2025. – T. 4. – №. 39. – C. 509-519.
37. Maxira Y. et al. FIZIOLOGIYA FANI RIVOJLANISHI TIBBIYOTDAGI AHAMYATI. FIZIOLOGIYADA TADQIQOT USULLARI //PEDAGOG. – 2024. – T. 7. – №. 12. – C. 111-116.
38. Rixsillayevich K. E., Dilshodovich X. H. QONNING HIMOYA FUNKTSIYASI ELEMENTLARINING BIR-BIRIGA ANTAGONISTLARI: ASOSIY REGULYATOR MEXANIZMLAR VA PATOLOGIK OQIBATLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 459-469.
39. Botir J., Hikmatulla K., Muslimaxon J. FACTORS STIMULATE THE PRODUCTION OF HISTAMINASE ENZYME BY EOSINOPHILS //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2025. – T. 9. – №. 12. – C. 56-65.
40. Dilshod o'g'li K. H. Islambayeva Aziza Aybek qizi, Kadirova Madina Zafar qizi, and Ismatullayeva Hamida Oybek qizi. "Laboratory Diagnosis of Respiratory Tract Infections in Children" //American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149). – 2025. – T. 3. – №. 1. – C. 231-5.
41. Dilshodovich X. H., Norqulovich K. J. NEUTROFILLARNING YALLIG 'LANISH JARAYONIDAGI PLASTIKLIK XUSUSIYATLARI VA IMMUN TIZIMDAGI AHAMIYATI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 140-154.
42. Ogli D., Hikmatulla K., Normurotovich Q. M. The Role of Artificial Intelligence and Robotics in Medicine //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – T. 3. – C. 201-207.
43. Dilshod ogli X. H., Mirusmonovna M. N., Tojiddinovna J. M. QON QUYISHNING ZAMONAVIY USULLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2024. – T. 7. – №. 11. – C. 104-110.
44. Dilshod ogli X. H. et al. QON GURUHLARINI ANIQLASHNING ZAMONAVIY USULLARI //PEDAGOG. – 2024. – T. 7. – №. 12. – C. 99-105.
45. Hikmatulla X. et al. KUPFFER HUYAYRALARINING ADAPTATSIYA MEXANIZMLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 29-38.
46. Madina S., Hikmatulla X. QONDAGI QAND MIQDORINING G 'OVAKSIMON SUYAKLARNING SUYAKLANISHIGA TA'SIRI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 48-56.

47. Hikmatulla X., Abdulmalik X., Mustafo A. M. MIKROGLIYA HUJAYRALARINING ADAPTATSIYA MEXANIZMLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 39-47.
48. Masuda A., Sanjar X., Hikmatulla X. SURUNKALI BUQOQDA QALQONSIMON BEZ ANATOMIYASI O 'ZGARISHLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 20-28.
49. Ашуров Т. А. и др. КРАНИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОЛОВЫ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ГОРНЫХ РАЙОНОВ КАШКАДАРИНСКОЙ ОБЛАСТИ //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11. – C. 122-127.
50. Dilshod ogli X. H., Shuhrat o'g'li J. N. BESH YOSHGACHA BOLGAN BOLALARNING HAVO YO'LLARI KASALLIKLARINING LABORATORIYA TASHXISI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 1. – C. 338-345.
51. Shokhijakhon A., Hikmatulla K., Shokhrukh R. Factors Of Chemotaxis Of Eosinophil Cells //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 19-24.
52. Faxriddinova A. N. et al. EOZINOFIL HUJAYRALARINING XEMOTAKSIS OMILLARI //Problems and solutions at the stage of innovative development of science, education and technology. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 13-21.
53. Zabixullaevich K. R. et al. Adaptative Changes Of Homeostatic Systems In Response To Stress The Role Of Cortisol And The Sympathetic Nervous System //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 77-83.
54. Dadajonovna M. G., Hikmatulla K. Mechanisms Of Eosinophylic Phagocytosis //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 12-18.
55. Maxira Y. Xalilov Hikmatulla Dilshod ogli, and Berdiyev Otabek Vahob ogli." //FIZIOLOGIYA FANI RIVOJLANISHI TIBBIYOTDAGI AHAMYATI. FIZIOLOGIYADA TADQIQOT USULLARI." PEDAGOG. – 2024. – T. 7. – C. 111-116.
56. Jo'rabek K. BUYRAK KASALLIKLARGA OLIB KELADIGAN PATALOGIK HOLATLAR VA ULARNI OLDINI OLISH //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 4. – C. 129-135.
57. Dilshodovich K. H. SHIELD OF INTESTINAL MICROFLORA CHANGE EFFECT ON THE GLANDS //American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (29932149). – 2023. – T. 1. – C. 81-83.
58. To'laganovna Y. M. et al. SKELET MUSKULLARNING FIZIOLOGIYASI VA ULARNING ISHLASH MEXANIZMI: AKTIN VA MIOZIN VA ENERGIYA ASOSLARI //AMERICAN JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 4. – C. 54-60.
59. Абдухаликова Н. Ф., Халилов Х. РОЛЬ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В МЕХАНИЗМАХ ГИПОКСИИ //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 55-61.
60. Абдухаликова Н. Ф., Халилов Х. РОЛЬ ЦИТОХРОМА И В МЕХАНИЗМАХ КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ И ГИПОКСИИ //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 62-68.

61. Tolaganovna Y. M. et al. INSON ORGANIZMIDA YURAK QON-TOMIR KALSALLIKLARI, MIOKARD INFARKTINING KELIB CHIQISH SABABLARI VA ULARNING OLISH CHORA-TADBIRLARI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 4. – С. 136-144.
62. Tilyabov M., Khaydarov G., Saitkulov F. Chromatography-Mass spectrometry and its Analytical capabilities //Development and innovations in science. – 2023. – Т. 2. – №. 1. – С. 118-121.
63. Миршарапов У. М. и др. Морфофункциональные изменения стенок сердце при воздействии пестицидов //Морфология. – 2018. – Т. 153. – №. 3. – С. 183-184.
64. Тилябов И. А. СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫЕ МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА.
65. Тилябов И. А., Усманов Р. Д. ПОСТНАТАЛЬНОЕ СТАНОВЛЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПОТОМСТВА, РОЖДЕННЫЕ ОТ МАТЕРЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ //The 2 nd International scientific and practical conference “Progressive research in the modern world”(November 2-4, 2022) BoScience Publisher, Boston, USA. 2022. 666 p. – 2022. – С. 84.
66. Тилябов И. А., Усманов Р. Д. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕК У ПОТОМСТВА ОТ МАТЕРЕЙ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ //The 15 th International scientific and practical conference “Modern science: innovations and prospects”(November 13-15, 2022) SSPG Publish, Stockholm, Sweden. 2022. 573 p. – 2022. – С. 121.